

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BETAFACT 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BETAFACT 500 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
BETAFACT 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera nominalnie 250 j.m./5 ml, 500 j.m./10 ml lub 1000 j.m./20 ml ludzkiego IX czynnika krzepnięcia krwi, po rekonstrukcji odpowiada stężeniu 50 j.m./ml.

Aktywność (j.m.) jest określona na podstawie jednostopniowego testu krzepnięcia zgodnie z Farmakopeą Europejską.

Aktywność swoista BETAFACT 250 IU/ BETAFACT 500 IU/ BETAFACT 1000 IU wynosi około 110 j.m./mg białka.

Produkt leczniczy wytwarzany z osocza pobieranego od dawców krwi ludzkiej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól (2,6 mg/ml), heparyna. Patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma zabarwienie od białego do bladożółtego, może wyglądać także jak krucha zestalona masa. Rozpuszczalnik jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B (wrodzonym niedoborem czynnika IX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Monitorowanie leczenia

W trakcie leczenia zalecane jest odpowiednie oznaczenie stężeń czynnika IX w celu określenia podawanej dawki i częstotliwości powtarzania wlewu. U poszczególnych pacjentów odpowiedź na

czynnik IX może być różna. Różny może być też biologiczny okres półtrwania i czas powrotu do zdrowia. Dawka ustalona na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych nieodzowne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego na podstawie analizy krzepliwości (aktywności czynnika IX w osoczu).

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia nasilenia niedoboru czynnika IX, umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczba podawanych jednostek czynnika IX wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dla produktów zawierających czynnik IX. Aktywność czynnika IX w osoczu wyrażana jest jako wartość procentowa (w odniesieniu do wartości normalnych w osoczu ludzkim) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Wzorca Międzynarodowego dla czynnika IX w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika IX odpowiada ilości czynnika IX w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie zgodne z zapotrzebowaniem

Wyliczenie wymaganej dawki czynnika IX oparte jest o empiryczny wniosek, że jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika IX na kilogram masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika IX w osoczu o 1,08% względem wartości normalnej. Wymagana dawka ustalana jest za pomocą wzoru:

$$\text{Liczba wymaganych jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost aktywności czynnika IX (\%)} \text{ (j.m./dl)} \times 0,93$$

Podawana ilość i częstotliwość podawania powinny być każdorazowo uzależnione od skuteczności klinicznej w poszczególnych przypadkach.

W przypadku omówionych poniżej incydentów krwotocznych aktywność czynnika IX nie powinna spadać poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (wyrażonego w procentach wartości normalnej lub j.m./dl) w danym okresie. Poniższa tabela może stanowić pomoc w określaniu dawki podczas epizodów krwawienia i zabiegów chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/ Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagane stężenie czynnika IX (%) (j.m./dl)	Częstotliwość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
<u>Krwotok</u>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20–40	Powtarzać co 24 godziny. Co najmniej jeden dzień, do momentu ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30–60	Powtarzać wlew co 24 godziny przez 3–4 dni lub dłużej, do momentu ustąpienia bólu i ostrej niepełnosprawności.
Krwotoki zagrażające życiu	60–100	Powtarzać wlew co 8–24 godziny, do momentu ustąpienia zagrożenia.
<u>Zabieg chirurgiczny</u>		
Mały zabieg chirurgiczny, w tym ekstrakcja zęba	30–60	Co 24 godziny, przez co najmniej jeden dzień, do zagojenia.
Większy zabieg chirurgiczny	80–100 (przed zabiegiem i po nim)	Powtarzać wlew co 8–24 godziny do uzyskania odpowiedniego gojenia się rany. Następnie stosować leczenie przez co najmniej siedem kolejnych dni w celu utrzymania aktywności czynnika IX na poziomie 30–60% (j.m./dl).

W niektórych okolicznościach może być konieczne zastosowanie dawek większych od wyliczonych, zwłaszcza w przypadku dawki początkowej.

Profilaktyka

W ramach długoterminowej profilaktyki przeciwkrwotocznej u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B zwyczajowo stosowane dawki czynnika IX wynoszą 20–40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane w odstępie 3–4 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, może być konieczne skrócenie odstępów dawkowania lub stosowanie wyższych dawek.

Pacjenci uprzednio nie leczeni

Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 4.8, nie można jednak przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

W ramach badania klinicznego 13 dzieciom w wieku poniżej sześciu lat podawano produkt leczniczy BETAFAC, stosując dawki zbliżone do tych podawanych u dorosłych pacjentów (patrz też punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Zaleca się, aby szybkość przepływu w trakcie podawania produktu leczniczego BETAFACCT nie przekraczała 4 ml/minutę.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6..

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, a zwłaszcza na heparynę lub jej pochodne, w tym heparynę drobnocząsteczkową (ang. LMWH- Low Molecular Weight Heparin).

Występująca w przeszłości trombocytopenia indukowana heparyną (HIT- heparin-induced thrombocytopenia) typu II.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego BETAFACCT mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek ludzkich innych niż czynnik IX. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów mogących świadczyć o nadwrażliwości.

Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia wczesnych objawów nadwrażliwości, w tym o pokrzywce, uogólnionej postaci pokrzywki, uczuciu ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu, spadku ciśnienia tętniczego i reakcji anafilaktycznej. .

W razie wystąpienia wstrząsu należy postępować zgodnie z odpowiednimi medycznymi standardami postępowania dotyczącymi leczenia wstrząsu.

Inhibitory

Po wielokrotnym leczeniu produktami zawierającymi ludzki czynnik krzepnięcia IX, należy monitorować pacjentów pod kątem wytwarzania przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) oznaczanych w jednostkach Bethesda (BU) za pomocą odpowiednich badań biologicznych.

W literaturze opublikowano doniesienia o związku pomiędzy występowaniem inhibitora czynnika IX i reakcjami alergicznymi. Z tego względu pacjenci, u których występują reakcje alergiczne powinni zostać poddani badaniu na obecność inhibitora. Należy zauważyć, iż u pacjentów, u których występuje inhibitor czynnika IX może występować zwiększone ryzyko wstrząsu anafilaktycznego wywołanego podaniem czynnika IX.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, na skutek stosowania produktów zawierających czynnik IX, pierwsze podanie czynnika IX powinno, zgodnie z oceną lekarza prowadzącego, nastąpić pod nadzorem personelu medycznego, aby możliwe było podjęcie właściwego leczenia reakcji alergicznych.

Choroba zakrzepowo-zatorowa

Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, należy rozpocząć obserwacje kliniczne w zakresie wczesnych objawów zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego przy pomocy odpowiednich badań biologicznych, podczas podawania leku pacjentom z chorobą wątroby, pacjentom w okresie pooperacyjnym, noworodkom lub pacjentom z ryzykiem powikłań zakrzepowych lub pacjentom z zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC- disseminated intravascular coagulation). W każdej z powyższych sytuacji, należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym BETAFACCT względem wystąpienia powyższych powikłań.

Incydenty sercowo-naczyniowe

U pacjentów z występującymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego terapia substytucyjna czynnikiem IX może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe. Patrz punkt 4.8.

Czynniki zakaźne

Standardowe środki, mające na celu zapobieganie zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza, obejmują selekcję dawców, badanie każdego pobrania krwi i pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie do procesu wytwarzania skutecznych etapów mających na celu inaktywację/usunięcie wirusów. Mimo zastosowania opisanych powyżej środków zapobiegawczych, przy podawaniu produktów leczniczych wytworzonych z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również wszelkich nieznanymi lub nowych wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Podjęte środki uważa się za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV). Skuteczność tych środków może być ograniczona w przypadku wirusów bezotoczkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV) oraz parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć ciężki przebieg u kobiet w ciąży (infekcja płodu) oraz u osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna). Należy rozważyć wykonanie odpowiednich szczepień (przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów otrzymujących regularnie/wielokrotnie produkty zawierające czynnik IX pochodzący z osocza ludzkiego.

Stanowczo zaleca się, aby w przypadku każdego podania pacjentowi BETAFACCT odnotować nazwę i numer serii produktu, w celu zachowania powiązania pomiędzy pacjentem a użytą serią produktu leczniczego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

BETAFACCT zawiera sód. Lek zawiera około 2,6 mg sodu na 1 ml produktu (13 mg lub 0,56 mmol na fiolkę BETAFACCT 250 IU/5 ml, 26 mg lub 1,13 mmol na fiolkę BETAFACCT 500 IU/10 ml, 52 mg lub 2,26 mmol na fiolkę BETAFACCT 1000 IU/20 ml). Należy uwzględnić tę informację u pacjentów stosujących dietę z kontrolą sodu.

Lek zawiera heparynę i może wywoływać reakcje alergiczne oraz ciężką trombocytopenię indukowaną heparyną (HIT) typu II, jak również zaburzenia procesu krzepnięcia.

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych zgromadzonych dla pacjentów wcześniej nieleczonych BETAFACI oraz dzieci poniżej 6. roku życia są ograniczone jednak są spójne z wynikami uzyskanymi u pacjentów w starszym wieku. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno osób dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie odnotowano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia IX z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem czynnika IX na reprodukcję u zwierząt. Z uwagi na rzadkie występowanie hemofilii B u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania czynnika IX w okresie ciąży i karmienia piersią. Z tego powodu, w czasie ciąży i laktacji, czynnik IX powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy jest bezwzględnie wskazany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

BETAFACI nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (obejmujące m.in. obrzęk naczynioruchowy, uczucie pieczenia i kłucia w miejscu podania, dreszcze, nagle zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko, jednak w niektórych przypadkach objawy te mogą ulegać progresji do ciężkiej reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego). W niektórych przypadkach, objawy te ulegały progresji do ciężkiej reakcji anafilaktycznej, i występowały w bezpośrednim związku czasowym z wytworzeniem inhibitorów czynnika IX (patrz również punkt 4.4).

Odnotowano wystąpienie zespołu nerczycowego po próbie indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią B i inhibitorami czynnika IX, u których uprzednio wystąpiła reakcja alergiczna.

Pacjenci z hemofilią B mogą wytwarzać przeciwciała neutralizujące działanie czynnika IX (inhibitory). W przypadku wytworzenia inhibitorów, objawem będzie niewystarczająca odpowiedź kliniczna na produkty czynnika IX. W takich wypadkach zaleca się kontakt pacjenta z ośrodkiem leczenia hemofilii.

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych po podaniu produktów zawierających czynnik IX, które jest większe w przypadku produktów o niższej czystości. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o niskiej czystości jest związane z przypadkami zawału mięśnia sercowego, zespołem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zakrzepicy żyłnej oraz zatoru płucnego. Stosowanie produktów zawierających czynnik IX o wysokiej czystości, takich jak BETAFACI, jest rzadko związane z takim działaniem.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem BETAFAC 50 j.m./ml i BETAFAC 100 j.m./ml, odnotowano 17 różnych działań niepożądanych u 8 ze 109 (7,3%) pacjentów leczonych przez całkowity okres 8054 dni.

Najistotniejsze działania niepożądane zgodne z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (Klasyfikacja układów i narządów i terminy preferowane) zostały przedstawione w poniższym wykazie. Najbardziej niepokojące „zaburzenia układu immunologicznego” oraz „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” obserwowane są rzadko.

Częstotliwości oceniono na podstawie ekspozycji w ciągu doby według poniższej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nie znane (ocena nie jest możliwa na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstotliwość występowania na podst. ekspozycji w ciągu doby
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Obrzęk alergiczny	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Mdłości	Rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd	Rzadko
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Złe samopoczucie	Rzadko
	Ból w klatce piersiowej	Rzadko
	Odczyn alergiczny w miejscu podania	Rzadko
	Odczyn alergiczny związany z podaniem	Rzadko

Wcześniej nieleczeni pacjenci

W jednym z badań klinicznych, BETAFAC poddano 11 wcześniej nieleczonym pacjentom. Całkowity czas ekspozycji na BETAFAC wyniósł 662 dni. Nie odnotowano obecności jakichkolwiek inhibitorów.

We wszystkich badaniach klinicznych, żaden z 14 pacjentów (w tym 6 wcześniej nieleczonych pacjentów) z ciężką hemofilią B (FIX – niedobór czynnika krzepnięcia IX $< 1\%$) leczonych wyłącznie BETAFAC nie wytworzył inhibitora czynnika IX. Mediana liczby dni ekspozycji w chwili ostatniej wizyty wyniosła 63 dni (zakres od 5 do 205) przy minimalnym okresie kontroli co 8 miesięcy.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, odnotowano dwa przypadki aktywności przeciwciał neutralizujących (inhibitorów), u jednego wcześniej nielezonego pacjenta oraz u jednego pacjenta lezonego uprzednio BETAFAC.

Dzieci i młodzież

Wśród 109 pacjentów poddanych ocenie bezpieczeństwa, 44 było poniżej 12. roku życia, w tym 24 z nich nie miało skończonych 6 lat w chwili pierwszego podania produktu leczniczego.

Częstotliwość, rodzaje oraz nasilenie działań niepożądanych w tej grupie pacjentów nie różnią się od tych występujących u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
02-222 Warszawa, Al. Jerozolimskie 181C
tel. 22 4921 301
faks 22 4921309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia IX.
kod ATC: B02BD04

Mechanizm działania

Czynnik krzepnięcia IX jest glikoproteiną o pojedynczym łańcuchu, o masie cząsteczkowej około 57 000 do 68 000 Daltonów. Jest on czynnikiem krzepnięcia zależnym od witaminy K i jest syntetyzowany w wątrobie. Czynnik IX jest aktywowany przez czynnik XIa w wewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia, jak również przez kompleks czynnika VII i czynnika tkankowego w zewnątrzpochodnym układzie krzepnięcia. Aktywowany czynnik IX w połączeniu z aktywowanym czynnikiem VIII aktywują czynnik X, co prowadzi do przekształcenia protrombiny w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i następuje formowanie się skrzepu.

Działanie farmakodynamiczne

Hemofilia B jest powiązana z płcią chorobą dziedziczną związaną z zaburzeniami krzepliwością krwi w związku z obniżonym stężeniem czynnika krzepnięcia IX. Skutkuje to obfitym krwawieniem do stawów, mięśni i organów wewnętrznych. Krwawienie może wystąpić spontanicznie lub być wynikiem uszkodzeń ciała związanych z operacjami chirurgicznymi lub urazami ciała. Na skutek leczenia zastępczego, stężenie czynnika krzepnięcia IX wzrasta, co pozwala na czasową poprawę stanu chorobowego związanego z niedoborem czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawienia.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym, 13 dzieci poniżej 6. roku życia (z czego 10 to pacjenci wcześniej nieleczeni) leczono produktem leczniczym BETAFAC. Mediana dawki na dzień ekspozycji w leczeniu lub zapobieganiu nieznacznym krwawieniom wyniosła od 37 do 39 j.m./kg masy ciała. W badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu na rynek, 11 dzieci w wieku od 6 do 12 lat otrzymywało BETAFAC w dawce zbliżonej do tej podawanej 4 nastolatkom w wieku od 12 do 18 lat oraz 27 osobom dorosłym w wieku od 18 do 65 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne nad lekiem BETAFAC z udziałem 11 pacjentów powyżej 12. roku życia z hemofilią B. Każdy pacjent otrzymał dawkę BETAFAC podaną w dożylnym bolusie, zawierającą 60 j.m. czynnika krzepnięcia IX:C/kg masy ciała. Próbki osocza przeanalizowano w laboratorium centralnym stosując jednostopniowy test krzepnięcia. Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych znajduje się poniżej:

- Maksymalne stężenie czynnika IX w osoczu zwykle uzyskuje się po 15-30 minutach od chwili podania.
- Średni przyrostowy stopień poprawy wynosi $1,08 \pm 0,21$ j.m./dl na j.m./kg masy ciała.
- Pole pod krzywą $0 \rightarrow \infty$ odpowiada 1888 ± 387 j.m.h/dl .
- Średni czas pozostawania leku w organizmie wynosi $44,2 \pm 4,9$ h.
- Końcowy okres półtrwania wynosi 33 ± 4 godzin.
- Współczynnik oczyszczania osocza (klirens) wynosi $3,3 \pm 0,5$ ml/h/kg.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące profilu farmakokinetycznego u dzieci. Przyrostowy stopień poprawy określony dla 8 dzieci w wieku od 6 do 11 lat jest podobny jak w przypadku nastolatków i osób dorosłych. Średni przyrostowy stopień poprawy określony dla 8 dzieci poniżej 6. roku życia jest niższy niż u innych grup wiekowych ($0,72 \pm 0,17$ j.m./dl na j.m./kg masy ciała). Z uwagi na niewielkie doświadczenie w tym zakresie, kontrola stężenia czynnika IX w osoczu jest zalecana do ustalenia dawki oraz częstotliwości wielokrotnych wstrzykiwań.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Czynnik IX znajdujący się w niniejszym produkcie jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza i zachowuje się w ten sam sposób jak endogeny czynnik IX.

Nie przeprowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję u zwierząt.

Dostępne dane przedkliniczne (test Ames) nie sugerują jakiegokolwiek działania mutagennego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX. Badania nad tolerancją miejscową produktu na królikach wykazały, że ludzki czynnik krzepnięcia IX był dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Ponadto, czynnik ten był tolerowany nawet po przypadkowym podaniu poza światło żyły lub podaniu dotętniczym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek: sodu chlorek, sodu heparyna, lizyny chlorowodorek, arginina, sodu cytrynian.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań zgodności nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Należy stosować wyłącznie zestawy do wstrzykiwań lub infuzji wykonane z polipropylenu. Jest to spowodowane faktem, że w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia IX do wewnętrznych powierzchni niektórych zestawów do wstrzykiwań lub infuzji leczenie może okazać się nieskuteczne.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Roztwór po rekonstytucji: produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jednakże, wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po rekonstytucji przez 3 godziny w temperaturze +25°C.

Nieotwarty produkt może być wyjęty z lodówki, bez możliwości ponownego umieszczania w lodówce i przechowywany maksymalnie przez okres do sześciu miesięcy w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.

Data wyjęcia produktu leczniczego z lodówki i nowy okres ważności powinny zostać zanotowane na opakowaniu zewnętrznym. Nowy okres ważności nigdy nie powinien być dłuższy niż okres już wskazany na kartoniku. Jeśli produkt leczniczy nie został zużyty przed upływem nowego okresu ważności, należy go usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

BETAFACT 250 IU

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutylowej) i kapturkiem ochronnym + 5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I lub typu II) z korkiem (z gumy bromobutylowej lub chlorobutylowej) i kapturkiem ochronnym z zestawem do rekonstytucji oraz igłą z filtrem – opakowanie po 1.

BETAFACT 500 IU

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutylowej) i kapturkiem ochronnym + 10 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I lub typu II) z korkiem (z gumy bromobutylowej) i kapturkiem ochronnym z zestawem do rekonstytucji oraz igłą z filtrem – opakowanie po 1.

BETAFACT 1000 IU

Proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutylowej) i kapturkiem ochronnym + 20 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I lub typu II) z korkiem (z gumy bromobutylowej lub chlorobutylowej) i kapturkiem ochronnym z zestawem do rekonstytucji oraz igłą z filtrem – opakowanie po 1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja:

Należy stosować się do obowiązujących wytycznych dotyczących pracy w warunkach aseptycznych.

- Jeżeli konieczne, należy ogrzać dwie fiołki (proszek i rozpuszczalnik) do temperatury otoczenia.
- Usunąć ochronne wieczko z fiołki z rozpuszczalnikiem (woda do wstrzykiwań) oraz z fiołki z proszkiem.
- Odkazić powierzchnię każdego z korków.
- Usunąć półprzezroczystą osłonę z zestawu do rekonstytucji i całkowicie wcisnąć odsłoniętą igłę przez środek korka fiołki z rozpuszczalnikiem, przekręcając w tym samym czasie igłę.
- Usunąć drugą osłonę z drugiej strony zestawu do rekonstytucji.
- Trzymając obie fiołki poziomo (otwór odpowietrzający powinien być skierowany w górę), szybko wcisnąć wolny koniec igły w środkową część korka fiołki z proszkiem.
- Upewnić się, że igła przez cały czas pozostaje zanurzona w rozpuszczalniku, aby uniknąć przedwczesnego zaniku próżni.
- Natychmiast ustawić zestaw pionowo, trzymając fiołkę z rozpuszczalnikiem bezpośrednio ponad fiołką z proszkiem. Pozwoli to wprowadzić cały rozpuszczalnik do fiołki z proszkiem.
- Podczas przenoszenia rozpuszczalnika skierować strumień na całą powierzchnię proszku. Upewnić się, że cały rozpuszczalnik został przeniesiony.
- Próżnia zniknie automatycznie pod koniec przenoszenia (jałowe powietrze).
- Usunąć pustą fiołkę (po rozpuszczalniku) z zestawem do rekonstytucji.
- Przez kilka minut delikatnie potrząsać fiołkę ruchem obrotowym, aby zapobiec tworzeniu się piany, do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku.
- Proszek rozpuszcza się szybko i powinien ulec całkowitemu rozpuszczeniu w czasie krótszym niż 5 minut.
- Nabrać produkt do jałowej strzykawki z wykorzystaniem dołączonej igły z filtrem.
- Usunąć igłę ze strzykawki.

Roztwór powinien być bezbarwny lub lekko opalizujący. Nie należy stosować roztworów mętnych lub zawierających cząstki innego rodzaju.

Sposób podawania:

Po rekonstytucji, roztwór należy natychmiast podać dożylnie w postaci pojedynczej dawki. Należy połączyć strzykawkę z igłą dożylną lub doczaszkową, usunąć powietrze ze strzykawki, odkazić skórę i wstrzyknąć produkt do żyły.

Wstrzykiwać powoli, dożylnie, w postaci pojedynczej dawki, natychmiast po rekonstytucji. Nie należy przekraczać tempa przepływu wynoszącego 4 ml/minutę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LFB-BIOMEDICAMENTS

3, avenue des Tropiques

ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis

FRANCJA

Telefon: + 33 1 69 82 70 10

Faks: +33 1 69 38 19 03

E-mail: infomed@lfb.fr

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BETAFACT 250 IU- 20031

BETAFACT 500 IU- 20032

BETAFACT 1000 IU- 20033

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: grudzień 1994

Data przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

luty 2018 r.